

氏 名	松岡 順子
学 位 の 種 類	博士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 5854 号
学位授与年月日	平成 24 年 3 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項
学 位 論 文 名	Role of the Stemness Factors Sox2, Oct3/4, and Nanog in Gastric Carcinoma (胃癌における多能性維持因子(Sox2、Oct3/4、Nanog)発現の検討)
論文審査委員	主 査 平川 弘聖 教授 副 査 荒川 哲男 教授 副 査 鰐渕 英機 教授

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

最近、転移や抗癌剤耐性などの癌悪性度に癌幹細胞が関与していると報告されている。多能性維持因子である Sox2, Oct4, Nanog 遺伝子は iPS 細胞(人工多能性幹細胞)に関わる因子として注目されている。また、これらの因子は癌幹細胞との関連性も推測されるが、それを検討した報告は少ない。そこで、われわれは胃癌組織における多能性維持因子の発現と臨床病理学的背景を検討し、癌幹細胞との関連性を評価した。

【対象】

当施設で切除術を施行した 290 例の胃癌症例を対象とした。290 例中、253 例が根治術を施行されていた。

【方法】

Sox2, Oct4, Nanog 遺伝子の発現を免疫組織化学染色法にて検討した。それぞれの遺伝子発現の評価は、染色濃度および染色されている癌細胞数率をスコア化し評価した。

【結果】

胃癌症例 290 例中、Sox2 陽性例 159 例(55%)、Oct4 陽性例 129 例(44%)、Nanog 陽性例 28 例(10%)であった。Sox2 陽性例および Oct3/4 陰性例では、T 因子 ($p<0.001$) および N 因子 ($p=0.004$)、ly 因子 ($p<0.001$) と有意に関連性が認められた。根治切除を受けた 253 例において、Sox2 陽性例の予後は Sox2 陰性例に比し、有意 ($p<0.01$; log-rank test) に不良であった。また、Oct3/4 陰性例の予後は Oct3/4 陽性例に比し、有意 ($p=0.04$; log-rank test) に不良であった。また、多変量解析においても両者は独立因子であった($p=0.01$, $p=0.04$)。

【結論】

Sox2 発現陽性および Oct3/4 発現陰性は胃癌細胞の浸潤・転移能と関連がある。また、それらは胃癌患者において独立した予後因子であると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

最近、癌幹細胞は転移などの癌悪性度と関連していると報告されている。多能性維持因子である Sox2, Oct3/4, Nanog は人工多能性幹細胞に関わる因子として注目されている。これらの多能性因子は癌幹細胞の特性と関連していることが推測されるが、その検討はほとんど認められない。本研究は胃癌組織における多能性維持因子の発現と臨床病理学的背景との関連性を検討している。

方法は胃癌 290 例を対象とし、Sox2, Oct3/4, Nanog の免疫組織化学染色を行い、胃癌細胞における発現とその臨床病理学的意義を調べている。

その結果、Sox2 陽性は 159 例(55%)、Oct3/4 陽性は 129 例(44%)、Nanog 陽性は 28 例(10%)であった。Sox2 陽性症例および Oct3/4 陰性症例は、浸潤度(T 因子; $p<0.01$)、リンパ節転移(N 因子; $p<0.01$)、リンパ管侵襲(ly 因子; $p<0.01$)と有意な相関が認められた。根治切除を受けた 253 例において、Sox2 陽性例は陰性例に比し、有意 ($p<0.01$; log-rank test) に予後不良であった。また、Oct3/4

陰性例は陽性例に比し、有意 ($p=0.04$; log-rank test) に予後不良であった。多変量解析においても両者は独立した予後因子であった ($p=0.01$, $p=0.04$)。一方、Nanog 発現は臨床病理学的背景との関連性は認められなかった。

以上の結果より、Sox2 発現陽性および Oct3/4 発現陰性は胃癌細胞の浸潤・転移能との関連性が示唆され、それらは胃癌患者の独立した予後予測因子であると考えられた。

本論文は、胃癌において多能性維持因子である Sox2 および Oct3/4 発現の意義を明らかにしたものであり、胃癌の増殖進展機序解明に寄与するものと考えられる。よって、本研究は博士(医学)の学位を授与されるに値するものと判定された。